



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Antiepileptic and antitumor treatment in brain tumor patients: Impact on clinical and radiological treatment

Kerkhof, M.

Citation

Kerkhof, M. (2020, December 15). *Antiepileptic and antitumor treatment in brain tumor patients: Impact on clinical and radiological treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138667>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138667>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138667> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kerkhof, M.

Title: Antiepileptic and antitumor treatment in brain tumor patients: Impact on clinical and radiological treatment

Issue Date: 2020-12-15

A

Appendix

Samenvatting
(Summary in Dutch)

List of publications

Dankwoord
(Acknowledgements in Dutch)

About the author



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Met dit proefschrift heb ik geprobeerd een leidraad te geven voor de dagelijkse neuro-oncologische praktijk. Enerzijds heb ik mij gericht op behandeling van epilepsie bij patiënten met een glioom, anderzijds op de beoordeling van de beeldvorming na behandeling van patiënten met een glioom of hersenmetastase(n).

Deel I van dit proefschrift richtte zich op de rol van de epilepsie behandeling bij glioom patiënten in relatie tot klinische uitkomstmaten zoals overleving en de gevolgen van het stoppen van anti-epileptica op recidief epileptische aanvallen in relatie tot de radiologische uitkomst.

Deel II van dit proefschrift richtte zich op de impact van de hersentumor behandeling op klinische en radiologische uitkomsten, in het bijzonder op het vaststellen van (pseudo) progressie.

Deel I: De rol van de epilepsie behandeling in relatie tot klinische en radiologische uitkomsten

Epileptische aanvallen komen frequent voor bij patiënten met een hersentumor en kunnen grote invloed hebben op functioneren en kwaliteit van leven. Epileptische aanvallen komen voor bij 60-90% van de patiënten met een laaggradige glioom en bij 25-60% van de patiënten met een hooggradige glioom. In **hoofdstuk 2** bestudeerden we het effect van valproaat (VPA) en levetiracetam (LEV) op de aanvalscntrole in patiënten met een glioblastoom. Er werd gestart met VPA- of LEV- monotherapie, wat in 40% van de patiënten heeft geleid tot aanvalsvrijheid. In de loop van de ziekte werd aanvalsvrijheid bereikt in 78% van de patiënten op VPA-monotherapie, in 70% op LEV-monotherapie en in 60% op de combinatie van VPA en LEV indien één van beiden niet effectief was. Er werd, gezien het potentiële antitumor effect van VPA, een aanvullende analyse verricht naar het effect van VPA op de overleving. We vonden dat patiënten met een glioblastoom die VPA in combinatie met temozolomide (TMZ) gebruikten, een langere mediane overleving hadden van 69 weken in vergelijking met 61 weken in de groep zonder VPA (hazard ratio 0.63; 95% CI: 0.43–0.92), na correctie voor leeftijd, mate van resectie en O⁶-DNA methylguanine-methyltransferase (MGMT) promotor methylatie.

Glioom patiënten kunnen met anti-epileptica aanvalsvrijheid bereiken. De hersentumor behandeling kan daarnaast ook bijdragen aan afname van de aanvalsfrequentie. Na resectie en radiotherapie wordt respectievelijk 53-87% en 32-75% van de laaggradig glioom patiënten aanvalsvrij. Chemotherapie resulteert in een $\geq 50\%$ aanvalsreductie in 48-78% van de laaggradig glioom patiënten. In **hoofdstuk 3** onderzochten we de noodzaak om anti-epileptica voort te zetten in klinisch en radiologisch stabiele laaggradige en anaplastische glioom patiënten die ten minste één jaar aanvalsvrij waren, gerekend vanaf het einde van de laatste hersentumor behandeling. We bestudeerden

zowel het proces van 'shared decision making' tussen patiënt en arts ten aanzien van het stoppen van anti-epileptica, als het effect van stoppen van anti-epileptica op recidief epileptische aanvallen. Na overeenstemming tussen zowel patiënt als behandelend neuro-oncoloog tot participatie in de studie, werd een gezamenlijk besluit genomen ten aanzien van het al dan niet stoppen van de anti-epileptica. Bij 65% van de in totaal 71 patiënten werd besloten de anti-epileptica te stoppen en bij 35% van de patiënten om de anti-epileptica te continueren. In de groep die de anti-epileptica stopte, kreeg 26% een recidief epileptische aanval na een mediane follow-up van 2.2 jaar. Van deze patiënten bleek 58% tumorprogressie te hebben, waarvan 3 patiënten al binnen 3 maanden na het stoppen van de anti-epileptica. Slechts 8% van de patiënten in de groep die anti-epileptica continueerde had een recidief epileptische aanval, waarvan één patiënt ook tumorprogressie had.

Deel II: De impact van de hersentumor behandeling op klinische en radiologische uitkomsten

Eén van de grootste uitdagingen in de neuro-oncologische praktijk is de interpretatie van de beeldvorming na hersentumor behandeling. De behandeling kan namelijk behandelingsgerelateerde effecten op de beeldvorming induceren, lijkend op tumorprogressie, wat ook wel pseudoprogressie wordt genoemd. De conventionele MRI met contrastmiddel is helaas onvoldoende geschikt om het onderscheid te maken tussen tumorprogressie en pseudoprogressie. Geavanceerde MRI-technieken zijn mogelijk meer geschikt om accuraat de status van de hersentumor na behandeling vast te stellen.

We bestudeerden om die reden de waarde van de veelgebruikte kwalitatieve beoordeling van de dynamische susceptibiliteits contrast (DSC) perfusie MRI bij hersentumorpatiënten. De DSC-perfusie MRI maakt het mogelijk het cerebraal bloedvolume zichtbaar te maken door beoordeling van het relatieve cerebraal bloedvolume (rCBV), wat een maat is voor microvasculaire proliferatie in tumorweefsel. De kwalitatieve DSC-perfusie MRI kan gebruikt worden om tumorprogressie van pseudoprogressie te onderscheiden. Dit onderscheid heeft belangrijke klinische en therapeutische consequenties, aangezien in geval van tumorprogressie vaak een aanpassing van de hersentumor behandeling moet worden gedaan. Om de waarde en de reproduceerbaarheid van de kwalitatieve beoordeling van de DSC-perfusie MRI te bestuderen stelden we eerst de interobserver variabiliteit van DSC-perfusie MRI-parameters vast in glioblastoom patiënten behandeld met TMZ-chemoradiatie (**hoofdstuk 4**). Er werd een goede interobserver overeenkomst gevonden bij de kwalitatieve beoordeling van de rCBV overzichten (kappa waarde = 0.63). De interobserver overeenkomst van de interpretatie van de DSC-perfusie MRI daarentegen was veel slechter (kappa waarde = 0.23). De uiteindelijke radiologische beoordeling van de status van de tumor (volledige tumor respons, partiële tumor respons, progressieve ziekte of stabiele ziekte) waarbij zowel de standaard MRI als de DSC-perfusie MRI-beelden

werden meegewogen, resulteerde in een matige interobserver overeenkomst (kappa waarde = 0.48).

Vervolgens onderzochten we in **hoofdstuk 5** of de kwalitatieve beoordeling van de DSC-perfusie MRI accuraat tumorprogressie van pseudoprogressie kon onderscheiden in patiënten met een glioblastoom tijdens behandeling met TMZ-chemoradiatie. Het vaststellen van een gebied met hoge perfusie op het rCBV overzicht (hoge rCBV) binnen het gebied met contrast aankleuring kon echter niet betrouwbaar tumorprogressie voorspellen (sensitiviteit 72%, specificiteit 23%). Verder bleek deze kwalitatieve rCBV niet prognostisch te zijn voor overleving van glioblastoom patiënten. De mediane overleving was gelijk voor de subgroepen met hoge rCBV en lage rCBV.

Daarna stelden we in **hoofdstuk 6** de toepasbaarheid van de kwalitatieve beoordeling van de DSC-perfusie MRI in 26 patiënten met 42 hersenmetastasen vast. De verandering van de DSC-perfusie MRI-beelden voor en na stereotactische radiotherapie (SRT) werd geëvalueerd. Vijftien procent van de perfusie beelden kon niet geëvalueerd worden ten gevolge van de ligging van de hersenmetastasen nabij grote bloedvaten of de schedel, of de aanwezigheid van artefacten ten gevolge van bloedingen, en nog eens 31% door te kleine afmeting van de resterende hersenmetastase. In de meeste hersenmetastasen (52%) werd een hoge rCBV gevonden op de eerste MRI na bestraling en een lage rCBV tijdens vervolg MRI onderzoeken. Ondanks dat met hulp van de DSC-perfusie MRI pseudoprogressie en 'geen progressie' (gedefinieerd als tenminste stabiele ziekte) redelijk goed van tumorprogressie kon worden onderscheiden, heeft het grote aandeel niet te beoordelen perfusie beelden de toepasbaarheid van de DSC-perfusie MRI als voorspeller van de radiologische status van de hersenmetastase na SRT ernstig belemmerd.